

# 替吉奥联合奥沙利铂辅助射频消融术治疗直肠癌根治术后肝转移的临床观察

符开伙<sup>1\*</sup>, 张剑权<sup>2</sup>, 蒋明<sup>1</sup>(1.海南西部中心医院普外科, 海南儋州 571700; 2.海口市人民医院肝胆外科, 海口 570100)

中图分类号 R735.3<sup>\*7</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2496-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.14

**摘要** 目的:观察替吉奥联合奥沙利铂辅助射频消融(RFA)术治疗直肠癌根治术后肝转移的疗效和安全性。方法:130例直肠癌根治术后肝转移患者随机分为对照组(65例)和观察组(65例)。RFA术后1周,对照组患者给予奥沙利铂注射液130 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>;观察组患者在对照组治疗的基础上给予替吉奥胶囊,连用14 d后停药7 d为1个周期。两组均以3周为1个周期,共治疗2个周期。观察两组患者的近期疗效,完全消融率、局部复发率、生存率及毒性反应发生情况。结果:观察组患者总缓解率、疾病控制率、完全消融率及随访1、2、3年生存率均显著高于对照组,局部复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者毒性反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA术治疗直肠癌根治术后肝转移的疗效显著,可延缓病情进展,降低局部复发率,延长生存时间,且未增加毒性反应的发生。

**关键词** 替吉奥;奥沙利铂;射频消融术;直肠癌;肝转移;疗效;安全性

## Clinical Observation of Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Combined with Oxaliplatin Assisting with Radiofrequency Ablation in the Treatment of Liver Metastases after Radical Operation of Rectal Cancer

FU Kaihuo<sup>1</sup>, ZHANG Jianquan<sup>2</sup>, JIANG Ming<sup>1</sup>(1.Dept. of Surgery, West Central Hospital of Hainan Province, Hainan Danzhou 571700, China; 2.Dept. of Hepatobiliary Surgery, Haikou People's Hospital, Haikou 570100 China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of tegafur, gimeracil and oteracil potassium combined with oxaliplatin assisting with radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of liver metastases after radical operation of rectal cancer. METHODS: A total of 130 patients with liver metastases after radical operation of rectal cancer were randomly divided into control group and observation group, with 65 cases in each group. After RFA one week, control group was given Oxaliplatin injection 130 mg/m<sup>2</sup> intravenously, d<sub>1</sub>, more than 3 h. Observation group was additionally given Tegafur capsule, for consecutive 14 d, drug withdrawal of 7 d, as a treatment course. A treatment course lasted for 3 weeks, and both groups received 2 courses of treatment. Short-term efficacies of 2 groups were observed as well as complete ablation rate, local recurrence rate, survival rate and the occurrence of toxic reaction. RESULTS: The total remission rate, disease control rate, complete ablation rate, 1-year, 2-year and 3-year survival rates of observation group were significantly higher than those of control group, and local recurrence rate was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of toxic reaction between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Tegafur, gimeracil and oteracil potassium combined with oxaliplatin assisting with RFA shows significant therapeutic efficacy for liver metastases after radical operation of rectal cancer, and can significantly delay disease progression, reduce local recurrence rate and prolong survival time, and does not increase the occurrence of toxic reaction.

**KEYWORDS** Tegafur gimeracil and oteracil potassium; Oxaliplatin; Radiofrequency ablation; Rectal cancer; Liver metastases; Therapeutic efficacy; Safety

直肠癌是临床常见消化系统恶性肿瘤之一。随着人口老龄化加重、生活饮食习惯改变,我国直肠癌发病率呈逐年上升趋势;已有研究显示,肝脏是直肠癌患者常见转移器官之一,超过20%直肠癌患者初诊时已发生肝转移,晚期转移率可达34%~40%<sup>[1]</sup>。目前,临床对于直肠癌肝转移患者多采用综合疗法,但尚无统一治疗方

案<sup>[2]</sup>。近年来,射频消融(RFA)术已得到广泛应用,但有研究显示单纯采用RFA术疗效欠佳,中位总生存时间仅为10~12个月<sup>[3]</sup>。因此,RFA术后辅助化疗亦开始逐渐受到关注,但具体化疗方案仍存在一定争议。为此,在本研究中笔者观察了替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA术治疗直肠癌根治术后肝转移的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

### 1 资料与方法

\* 主治医师。研究方向:普通外科学腹腔镜手术。电话:0898-23830662。E-mail:fffukh@163.com

## 1.1 研究对象

选择2011年6月—2013年6月海口市人民医院收治的130例直肠癌根治术后肝转移患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(65例)和观察组(65例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组(65例)	观察组(65例)
男性/女性,例	37/28	40/25
年龄,岁	58.74±6.23	58.81±6.28
病理类型,例		
中分化腺癌	19	21
低分化腺癌	31	33
黏液腺癌	15	11
病灶数目,个		
1	40	38
2	14	16
3	11	11
病灶直径,cm		
≤3	39	36
<3~6	26	29

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①直肠癌根治术后经影像学及穿刺病理活检确诊为肝转移;②单个病灶直径≤6 cm,多个病灶直径≤3 cm;③功能状态(KPS)评分≥80分;④预测生存时间>3个月。排除标准:①入组前行放化疗者;②合并化疗及RFA术禁忌症者;③血液系统疾病者;④精神系统疾病者;⑤对本研究用药物过敏者;⑥其他系统恶性肿瘤者;⑦其他重要脏器功能障碍者;⑧临床资料不全者。

## 1.3 治疗方法

所有患者均行RFA术[仰卧位下行CT平扫确定穿刺进针点及方向,将连单级冷循环射频针经皮肤刺破点置入病灶内部,再行CT平扫确定射频针位置;待确认穿刺成功后逐渐增加功率至100 W(初始功率为0 W),每个病灶15 min,消融组织范围为肿瘤病灶及外扩0.5~1.0 cm]。RFA术后1周,对照组患者给予奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:100 mL:0.1 g,批准文号:国药准字H20050962)130 mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>,静脉滴注时间>3 h;观察组患者在对照组治疗的基础上给予替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,规格:每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg、奥替拉西钾19.6 mg,批准文号:国药准字H20100150)(体表面积<1.25 m<sup>2</sup>,40 mg;体表面积1.25~1.5 m<sup>2</sup>;50 mg;体表面积>1.5 m<sup>2</sup>,60 mg),连用14 d后停药7 d为1个周期。两组均以3周为1个周期,共治疗2个周期。

## 1.4 观察指标

1.4.1 完全消融率 完全消融标准:三期增强CT扫描肝脏区无强化病灶影像<sup>[4]</sup>。

1.4.2 局部复发率 随访3年,记录两组患者局部复发情况。复发标准:肿瘤消融区及周围区域出现新发强化病灶影像<sup>[4]</sup>。

1.4.3 生存率 记录两组患者术后1、2、3年的生存率。

## 1.5 毒性反应

按美国国立癌症研究所通用毒性标准(NC-CTC 3.0版)分为I~IV级<sup>[5]</sup>。毒性反应包括白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、恶心呕吐、口腔黏膜炎、周围神经炎和手足综合症。

## 1.6 疗效判定标准

按WHO实体瘤治疗效果判定标准(RECIST 1.1版)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)<sup>[5]</sup>。总缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

## 1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者ORR、DCR均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者近期疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
对照组	65	9	21	12	23	46.15	64.62
观察组	65	16	29	10	10	69.23*	84.62*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者完全消融率和局部复发率比较

观察组患者完全消融率显著高于对照组,局部复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者完全消融率和局部复发率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of complete ablation rate and local recurrence rate between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	完全消融率	局部复发率
对照组	65	40(61.54)	21(32.31)
观察组	65	56(86.15)*	10(15.38)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者生存率比较

观察组患者随访1、2、3年生存率均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of survival rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	1年	2年	3年
对照组	65	28(43.08)	17(26.15)	10(15.38)
观察组	65	51(78.46)*	34(52.31)*	21(32.31)*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

## 2.4 两组患者毒性反应发生情况比较

表5 两组患者毒性反应发生情况比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of toxic reaction between 2 groups(case)

组别	n	白细胞减少		血红蛋白减少		血小板减少		恶心呕吐		口腔黏膜炎		周围神经炎		手足综合征	
		I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
对照组	65	32	5	36	3	33	4	50	5	27	3	39	7	34	6
观察组	65	35	6	39	5	35	3	55	8	31	4	43	9	37	5

荡及摩擦产热,待温度达80~110℃时对肿瘤组织发挥抑杀作用,一方面可在病变区域形成高温效应(>60℃),诱发肿瘤细胞蛋白质变性及膜损伤;另一方面升温过程中(40~60℃)还能够诱发肿瘤细胞程序性死亡;同时,RFA所造成病灶周围血管组织凝固坏死现象,具有阻断肿瘤血供和抑制血行播散双重作用<sup>[7]</sup>;此外,RFA在降低残余肿瘤细胞血管内皮生长因子(VEGF)表达水平、降低局部复发和远处转移方面的作用亦被证实<sup>[8]</sup>。但近年来研究显示,单纯RFA难以有效延长结直肠癌根治术后肝转移患者生存时间,其局部复发率与手术切除效果相近<sup>[9]</sup>。

奥沙利铂是第3代铂类化疗药物,主要通过和肿瘤细胞DNA高效结合形成复合体,阻断后续遗传物质复制、转录及蛋白质合成,从而发挥拮抗肿瘤细胞复制增殖的作用<sup>[10]</sup>。替吉奥属第2代氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物,主要由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾组成;奥替拉西钾经肠道进入血液后可抑制氟尿嘧啶代谢酶活性,干扰相关酶类磷酸化进程,具有降低氟尿嘧啶毒性反应、提高化疗耐受性的作用<sup>[11]</sup>。药动学研究显示,替吉奥口服后血液中氟尿嘧啶半衰期超过12h,与静脉用药接近,可进一步提高对肿瘤细胞的抑杀效果<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者ORR、DCR、完全消融率均显著高于对照组,局部复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA术在控制肿瘤进展,降低复发风险方面疗效显著。观察组患者随访1、2、3年生存率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。这说明,替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA可延长患者生存时间,改善远期预后。其机制可能为:(1)化疗前行RFA术可有效减轻直肠癌根治术后肝转移患者肿瘤负荷,提高肿瘤细胞化疗敏感性;(2)RFA

两组患者毒性反应发生情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表5。

## 3 讨论

已有研究显示,肝转移已成为直肠癌患者术后死亡的最主要原因之一,而此类患者中位总生存时间不足7个月<sup>[5]</sup>。直肠癌肝转移患者临床治疗首推手术切除,但对于出现肝内多发病灶及肝脏储备功能欠佳者往往无法耐受,且辅助化疗后复发风险亦接近25%~35%,无法满足临床需要<sup>[6]</sup>。RFA属于一种新型肿瘤局部微创治疗方法,主要通过病灶组织内以射频电流进行高速震

术后加用化疗药物可对残余肿瘤细胞进行清除,降低复发转移风险,延长患者生存时间<sup>[13]</sup>。本研究中对照组患者随访1年的生存率仅为43.8%,低于以往研究结果<sup>[14]</sup>,这可能与年龄、病灶范围及淋巴结转移情况等因素密切相关,有待相关研究进一步证实。安全性方面,两组患者毒性反应发生率比较,差异均无统计学意义。这提示,替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA未增加毒性反应的发生,这与相关研究结果一致<sup>[14]</sup>。

综上所述,替吉奥联合奥沙利铂辅助RFA治疗直肠癌根治术后肝转移的疗效显著,可延缓病情进展,降低局部复发率,延长生存时间,且未增加毒性反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 童卫东,叶景旺,杨镇洲,等.晚期结直肠癌的外科治疗进展[J].中华消化外科杂志,2013,12(6):405-408.
- [2] 高君,孙文兵,丁雪梅,等.射频消融治疗5cm以下结直肠癌肝转移的远期疗效初步观察[J].中华外科杂志,2011,49(10):954-956.
- [3] Gravante G, Overton J, Sorge R, et al. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(2):378-387.
- [4] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南:V2010[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(6):457-470.
- [5] 北京协和医院.肿瘤内科诊疗常规[M].北京:人民卫生出版社,2012:36-37.
- [6] Lyu J, Liu N, Liu KW, et al. A randomised controlled phase II trial of the combination of XELOX with thalido-

# 低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的临床观察

李 慧\*, 吴小妹, 周玉华(海南医学院附属医院产科, 海口 570100)

中图分类号 R711.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2499-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.15

**摘要** 目的:观察低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性。方法:回顾性分析72例先兆流产妊娠期妇女资料,按用药的不同分为对照组(36例)和观察组(36例)。对照组妊娠期妇女口服地屈孕酮片起始剂量40 mg,1日后每12 h 1次,每次10 mg。观察组妊娠期妇女在对照组治疗的基础给予低分子肝素钠注射液5 000 U,腹壁皮下注射,每日1次。两组均用药1周。观察两组妊娠期妇女的临床疗效,腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间,新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数,治疗前后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平及不良反应发生情况。结果:观察组妊娠期妇女总有效率显著高于对照组(91.7% vs. 80.6%),腰酸、阴道流血、腹痛时间及总治疗时间均显著短于对照组,新生儿出生体质量、妊娠期妇女分娩时妊娠天数均显著多于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组妊娠期妇女hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组妊娠期妇女不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,低分子肝素钠联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效和安全性均较好。

**关键词** 低分子肝素钠;地屈孕酮;先兆流产;疗效;安全性

## Clinical Observation of Low-molecular-weight-heparin-sodium Combined with Dydrogesterone in the Treatment of Threatened Abortion

LI Hui, WU Xiaomei, ZHOU Yuhua (Dept. of Obstetrics, the Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of low-molecular-weight-heparin-sodium combined with dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. METHODS: Medical information of 72 patients with threatened abortion were analyzed retrospectively and divided into control group (36 cases) and observation group (36 cases). Control group was given Dydrogesterone tablet with initial dose of 40 mg, one day later every 12 h 10 mg/time. Observation group was additionally given abdominal subcutaneous injection of Low-molecular-weight-heparin-sodium injection 5 000 U, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated for a week. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and lumbar acid, vaginal bleeding, ab-

mid for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2012, 9(2): 111-114.

[7] Yang J, Zhou Y, Min K, et al. S-1-based vs non-S-1-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11886-11893.

[8] Neumann J, Reu S, Kirchner T. Prognostic marker profiles for risk of distant metastases in colorectal cancer[J]. *Pathologe*, 2012, 33(1): 39-44.

[9] 王锡山. 结直肠癌综合治疗的规范化实施[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 30(4): 260-264.

[10] 刘驰, 万春, 曾峰, 等. 射频消融合并化疗泵植入治疗大肠癌异时性肝转移的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 3553-3554.

[11] Vog TJ, Dommermuth A, Heinle B, et al. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progres-

sion-free survival after thermal ablation using magnetic sonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(1): 48-56.

[12] 杨广辉, 刘立民, 韩正祥, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮穿刺微波凝固治疗对原发性肝癌患者Th22细胞数量和功能的影响[J]. *中华消化病与影像杂志: 电子版*, 2015, 5(2): 81-85.

[13] 张呈, 陈昌南, 林云笑, 等. 替吉奥联合经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(1): 55-57.

[14] Goos JA, Coupe VM, Diosdado B, et al. Aurora kinase A (AUR-KA) expression in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(9): 2445-2452.

(收稿日期: 2016-11-07 修回日期: 2017-04-19)

(编辑: 陈 宏)

\* 主治医师。研究方向: 妇产科。E-mail: 1551595440@qq.com